

## **MULTIPLA SKLEROZA I MIGRACIJE**

### **MULTIPLE SCLEROSIS AND MIGRATIONS**

ERIS MATERLIJAN, JURAJ SEPČIĆ, BRANKA MATERLIJAN\*

**Deskriptori:** Multipla skleroza – epidemiologija; Emigracija i imigracija

**Sažetak:** Multipla skleroza, izvorna primarna demijelinizacija središnjega živčanog sustava bolest je još neprepoznatljive uzročnosti. Epidemiološka istraživanja mogu pridonijeti rasvjetljavanju tog problema. Rezultati studija migracija dokazali su da je sklonost obolijevanju od multiple skleroze vezana uz etničko podrijetlo i okolinu i da je kritična dob obolijevanja do petnaeste godine. U Hrvatskoj stanovnici Gorskog kotara, područja visoke izloženosti toj bolesti, iseljenjem nose u sebi i rizik za obolijevanje od multiple skleroze, uz uvjet da su se iselili nakon adolescencije.

**Descriptors:** Multiple sclerosis – epidemiology; Emigration and immigration

**Summary:** Multiple sclerosis, original primary demyelination in the central nervous system, is a disease of as yet unknown cause. Epidemiologic research may contribute to the clarification of this problem. Migration studies have proven that susceptibility to multiple sclerosis is associated with ethnic origin and environment, and that the critical age for the disease development is till 15 years. In Croatia, emigrating inhabitants of Gorski Kotar, a region with high exposure to this disease, carry the risk of multiple sclerosis development, provided that have emigrated after adolescence.

Liječ Vjesn 1996;118:129–132

#### **Rasprostranjenost multiple skleroze u svijetu**

U svijetu multipla skleroza (MS) pokazuje neobičnu rasprostranjenost.<sup>1–6</sup> Izrazito je učestala u Škotskoj u kojoj obolijeva gotovo svaki pettosti stanovnik, rijetka je u Aziji u kojoj obolijevaju do dvije osobe na 50.000 stanovnika, a gotovo je i nema u Africi u kojoj se u višemilijunskom stanovništvu bilježi pokoji usamljeni slučaj. Na osnovi takve rasprostranjenosti, općeprihvaćena je globalna podjela stanovništva našeg planeta na područja izloženosti MS (zone rizika), i to: visoka izloženost s više od 30 bolesnika na 100.000 stanovnika, niska izloženost s pet i manje bolesnika na 100.000 stanovnika te srednja izloženost.

Bolje dijagnostičke mogućnosti,<sup>7</sup> pravodobno i brže prepoznavanje te bolesti i razvoj javnoga zdravstva u zemljama trećega svijeta sve više brišu granice područja visoke i srednje izloženosti obolijevanju od MS.<sup>8,9</sup> To se posebno primjećuje u Europi u kojoj je slika rasprostranjenosti bolesti potpuna. Područja visoke izloženosti obolijevanju od MS postupno prelaze u područja srednje izloženosti. S jedne strane postoji pomak granice visoke prevalencije bolesti prema jugu: granica se sada proteže od Španjolske, juga Francuske i Italije – posebno otoci Sardinija i Sicilija – preko Hrvatske, Mađarske i Rumunjske. S druge strane pak bilježi se porast prevalencije MS u područjima srednjeg rizika južne Europe: u Albaniji, Makedoniji, Grčkoj i Bugarskoj<sup>9</sup> (slika 1.).

Unutar područja izloženosti raspodjela MS nije jednolična.<sup>1–6</sup> Ističu se područja izrazito visoke prevalencije – klasteri, agregati<sup>2–6</sup> koji i nekoliko puta premašuju vrijednosti okolnih graničnih područja. Uz prostorne razlike uočava se i vremenska promjenljivost incidencije bolesti, koje pojedini autori tumače pojavom epidemija.<sup>1</sup>

Skлонost bijele rase za MS (područja s visokim rizikom za tu bolest uglavnom su naseljena europeidima), spolna sklonost (obolijevaju otprilike dvije žene naprama jednome muškarcu), postojanje stanovitog gradijenta opadanja rizika za bolest u smjeru sjever-jug (donekle zapad-istok) neovisno o etničko-genetskim čimbenicima, razlike u izloženosti u

područjima istih zemljopisnih širina, pojava područja s izrazito visokim rizikom za MS neovisno o zemljopisnoj širini, jednaka ili katkad posve različita izloženost toj bolesti u stanovništvu istog etničkog podrijetla u zemljopisno udaljenim područjima nameću pitanje o genetskome utjecaju i utjecaju okoline na primljivost za MS.<sup>10</sup> Jedino je moguće tumačenje takve rasprostranjenosti MS to da je uzročnost bolesti u različitim dijelovima svijeta uvjetovana različitim međudnosom ambijentalnih i genetskih čimbenika.<sup>10</sup>

Uz rasnu i spolnu sklonost u prilog je genetskoj sklonosti za obolijevanje od MS i veća izloženost obolijevanju osoba koje imaju rođaka po krvnome srodstvu oboljelog od MS (20 do 50 puta) i učestalija podudarnost u jednojajčanih bliznaca u odnosu prema dvojajčanima (20–35% naprama 2–20%). Konačno u prilog je genetskoj sklonosti obolijevanju i različita raspodjela određenih antigena HLA sustava: A3, B7 i DR2. Ta su obilježja izrazitija u stanovnika sjevernih dijelova Europe. Prema Sredozemlju sve je učestalija DR4 odrednica, među saudijskim Arapima DRw53, a među Japancima DQw6.<sup>1–6</sup>

Od ambijentalnih čimbenika »optuženih« za obolijevanje od MS, ubrajaju se zemljopisne posebnosti – od klimatskih do geoloških, utjecaj preboljelih napose zaraznih bolesti, virusi, organska otapala i drugi nusproizvodi industrije papira, vune, prerade kože te ozljede, napose glave, vrata i kralježnice.<sup>1–6</sup>

#### **Multipla skleroza i migracije**

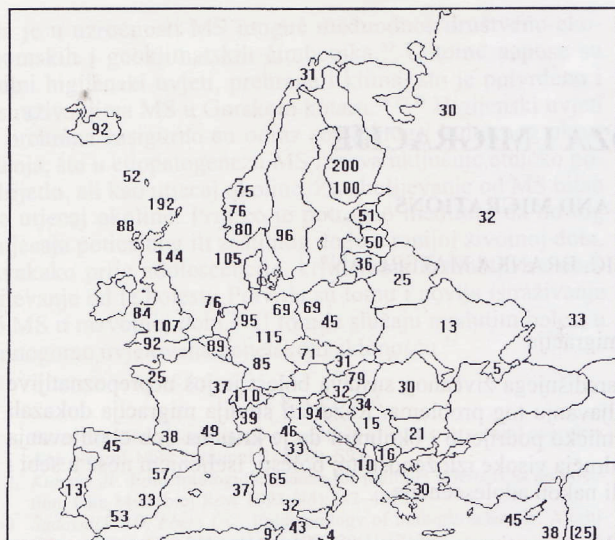
Istraživanja obilježja migracija mogu pridonijeti rasvjetljavanju tog problema, iako su rezultati katkad oprečni i teško tumačivi.

\* Dom zdravlja Labin (dr. sc. Eris Materljan, dr. med.; Branka Materljan, dr. med.), Klinika za neurologiju KBC Rijeka (prof. dr. sc. Juraj Sepčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. E. Materljan, Dom zdravlja Labin, Sv. Mikule 3, 52 220 Labin

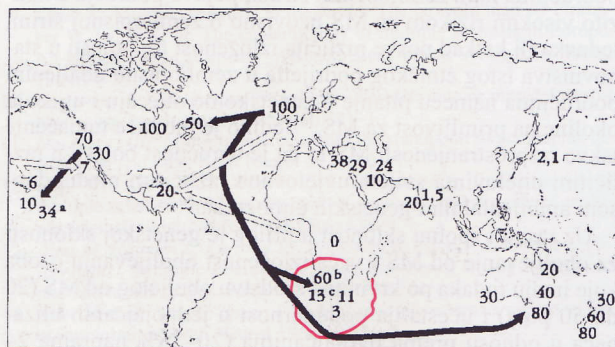
Primljeno 26. lipnja 1995., prihvaćeno 11. travnja 1996.





Slika 1. Prevalencija multiple skleroze u Europi  
Figure 1. Multiple sclerosis prevalence in Europe

U radu prikazujemo rezultate istraživanja MS vezanih uz migracije da bismo istaknuli složenost međuodnosa genetike (sklonost prema bolesti) i okoline (katkad sklonost, a ponajviše poticanje bolesti) u etiopatogenezi MS te doprinos takvih istraživanja boljem poznavanju te bolesti (slika 2.).



Slika 2. Multipla skleroza i migracije. Izuzev stopa prevalencije za doseljenike europske bez obzira na dob doseljenja (a) i doseljenike iz Ujedinjenog kraljevstva doseljeni u dobi poslije (b) i prije (c) petnaeste godine života, ostale se stope odnose na MS bolesnike rođenih u mjestima istraživanja

Figure 2. Multiple sclerosis and migrations. Except for the prevalence rates for immigrants Caucasoids without regard to age at immigration (a), and immigrants from the United Kingdom at the age over (b) and below (c) fifteen, the remaining rates refer to MS patients born in the surveyed places

Na sjevernoameričkome je kontinentu migracija iz Europe u prošlosti bila i još je vrlo izrazita. Davenport je još godine 1922. uočio postojanje gradijenta opadanja rizika za MS u smjeru sjever-jug, bitno vezanog uz etničku raspodjelu.<sup>11</sup> Na područjima visoke učestalosti MS žive uglavnom doseljenici i njihovi potomci podrijetlom s Britanskih otoka i iz skandinavskih zemalja. Prema jugu gdje se bilježi očito opadanje, stanovništvo je sve mješovitije: prevladavaju pripadnici španjolsko-meksičkoga naroda te crne i žute rase. Na osnovi tih zapažanja Davenport zaključuje da je obolijevanje od MS vezano uz genetsku sklonost prema toj bolesti.<sup>11</sup>

J. F. Kurtzke potvrđuje slične rezultate proučavajući etničko podrijetlo u MS bolesnika, veterana američke vojske.<sup>12</sup>

Razlike u izloženosti obolijevanju od MS u pojedinim državama SAD-a velikim se dijelom mogu tumačiti različitim etničkim sastavom stanovništva, bez obzira na utjecaj zemljopisne širine. Naime potomci stanovnika iz skandinavskih zemalja, napose Švedani, češće žive u područjima s visokim rizikom za MS. To vrijedi i za Talijane, Francuze, a u manjoj mjeri i za Škote. Englezi i Nizozemci međutim češće nastanjuju područja s nižim rizikom za MS. Autori<sup>12</sup> zaključuju da utjecaj etničkoga podrijetla stanovništva na obolijevanje od MS može biti odraz genetske osjetljivosti, ali jednako tako i kulturnog okruženja odnosno okoline.

Izraelska je država nastala godine 1948. Do godine 1960. tu su se doselili iseljenici iz 70 zemalja cijeloga svijeta. Ta činjenica uz politički položaj zemlje – izdvojenost od susjeda, te dobra statističko-demografska evidencija – bile su povoljne okolnosti za proučavanje obilježja migracije vezane uz MS. U ponovljenim istraživanjima, Alter i suradnici, godine 1962. i 1966. uočili su u doseljenika različitu sklonost obolijevanju od MS, ovisno o njihovu podrijetlu.<sup>13,14</sup> Doseljenici iz srednje, sjeverne i istočne Europe (Aškenazi ili Eškenazi) mnogo su izloženiji obolijevanju od te bolesti (6 do 10 puta) u odnosu prema doseljenicima iz južneoeuropskih zemalja (Španjolska i Portugal), kao i Židovi Sefardi podrijetlom iz zemalja Afrike i Azije u kojima je prevalencija MS niska. Potonje vrijedi i za same Izraelce tu rođene. Međutim u doseljenika iz Europe sklonost obolijevanju od MS zanemarivo je veća ako je do promjene boravišta došlo prije petnaeste godine. Novija istraživanja upućuju na razlike u izloženosti i među potomcima doseljenika rođenih u Izraelu: sklonost obolijevanju veća je 1,2 do 1,8 puta u doseljenika europsko-američkoga podrijetla u odnosu prema doseljenicima afro-azijskoga podrijetla.<sup>15</sup> U oba je slučaja rizik veći nego u doseljenika bilo iz Europe ili Amerike, Afrike ili Azije.

Dean i Kurtzke iznose slična zapažanja o Južnoafričkoj Republici.<sup>16</sup> Doseljenici iz Velike Britanije vrlo su izloženi obolijevanju od MS, gotovo jednako kao i u zemlji podrijetla, napose ako je do migracije došlo nakon petnaeste godine. Rizik je međutim mnogo manji ako je osoba migrirala prije petnaeste godine i jednak je kao u potomaka tih doseljenika tu rođenih. U tom je slučaju njihova izloženost obolijevanju malo veća od izloženosti među Burima, Afrikancima koji tu žive već stoljećima. Za ostale etničke skupine sklonost obolijevanju još je manja, a bolest nije registrirana među Bantu crncima.

Ta istraživanja dokazuju da je sklonost obolijevanju od MS vezana uz etničko podrijetlo i okolinu,<sup>13-16</sup> a uz to je bitna i kritična dob obolijevanja (do petnaeste godine). Potvrdu o kritičnoj dobi u kojoj utjecaj okoline može pokrenuti bolest ili sklonost obolijevanju nalazimo i u istraživanjima provedenim na zapadnoj obali SAD-a. Prema tim je istraživanjima kritična dob još i niža, odnosno navodi se dob do desete godine.<sup>17</sup>

U Australiji uočeni gradijent porasta rizika, od suptropskih predjela prema predjelima smještenim južnije, prividno nije vezan uz različitu etničku raspoređenost.<sup>18</sup> U svim je predjelima približno jednaka etnička izmiješanost Engleza, Škota i Iraca, što potvrđuje velik utjecaj okoline na obolijevanje od MS. Iako su i na Novome Zelandu opažanja slična, na sjevernome je otoku izrazitija izmiješanost europa s Maorima (do 50%).<sup>10,18</sup>

Spomenuti pravci migracije uglavnom su usmjereni od područja s visokom izloženosti obolijevanju od MS prema području s niskom izloženosti i obrnuto.

U Africi, među crnačkim stanovništvom, MS nema. Na Karibima i u južnim dijelovima SAD-a žive potomci Afrikanaca, robova prisilno dovedenih prije dva stoljeća. U njih je



sklonost obolijevanju od MS višestruko veća negoli u Africi. Kad se ti potomci Afrikanaca dosele u Veliku Britaniju, napose kada se tu rode, sklonost obolijevanju od MS gotovo je izjednačena s izloženosti tamošnjega stanovništva.<sup>19</sup> I ta činjenica uključuje utjecaj okoline, iako je moguće takvu pojavu tumačiti i genetskim utjecajem odnosno izmiješanošću s bijelom rasom.

Zanimljive su i spoznaje o migraciji Japanaca. Japan i gotovo cijela Azija područje su niskog rizika za MS. MS pokazuje gradijent opadanja u smjeru sjever-jug,<sup>20</sup> koji neki autori niječu.<sup>6</sup> Ako je stvaran, taj bi gradijent govorio u prilog utjecaja okoline na tamošnju primljivost za MS. Havaji i Kalifornija područja su srednjeg rizika za MS. Japanci rođeni i odrasli na Havajima ili u Kaliforniji pokazuju isti rizik za MS, koji je trostruko veći nego u Japanu.<sup>21,22</sup> Njihov je rizik samo nešto manji u odnosu na europeide rođene i odrasle u Kaliforniji.<sup>22</sup> S jedne strane to upućuje na činjenicu da na Havajima i u Kaliforniji okolina utječe na primljivost MS. S druge strane viši rizik u europeida rođenih i odraslih u Kaliforniji u odnosu na europeide rođene i odrasle na Havajima pokazuje da utjecaj okoline može istovremeno biti selektivno poticajan ili zaštitni.<sup>6</sup>

Manje je jasan međuodnos genetike i okoline u nastanku bolesti među Parsima u Indiji i Palestincima u Kuvajtu.<sup>23-25</sup>

Parsi su se doselili u Indiju prije 13. stoljeća, smjestili su se u okolici Bombaja i danas ih ima otprilike 150.000. Parsi žive segregirano unutar indijskog tijela, a 10–20 puta češće obolijevaju od MS. Obitelji su manjebrojne, obrazovaniji su i pretežno su vegetarijanci. Razlikuju se od Indijaca prema krvnim grupama, a imaju prirodni deficit G6PD.<sup>23,24</sup> Uočene razlike mogu se tumačiti i genetski i utjecajem okoline.

Palestinci u Kuvajtu stopljeni su s tamošnjim stanovništvom. Tu su se doselili nakon stvaranja Izraela, a mnogi su tu i rođeni. U odnosu prema Kuvajćanima izloženiji su obolijevanju od MS. Razlikuju se od Kuvajćana prema određenim genetskim i fenotipskim obilježjima: svjetlije su puti, češće imaju svijetle oči.<sup>25</sup> Razlike su više genetske nego što su odraz utjecaja okoline.

Na koncu nešto i o migracijama u srednjem vijeku, vezanim uz Normane (Vikinge).<sup>26</sup> Taj je narod bitno utjecao na povijest Europe ranoga srednjega vijeka (vikinško doba, 780.–1070.). Normani su naselili skandinavske zemlje, Britanske otoke, Normandiju, Siciliju i južnu Italiju, Ukrajinu i Izrael, a velikog su utjecaja imali u Njemačkoj, Nizozemskoj i Španjolskoj. Normani su trgovali s Arapima i tako dospjeli do Kavkaza, Crnog i Kaspijskoga mora, Perzije, Indije, a možda i do Kine. Potomci Normana u novije su vrijeme naselili SAD, Kanadu, Australiju i Novi Zeland. Sva su navedena područja bar dijelom znakovita za visoku izloženost obolijevanju od MS. Na osnovi tih činjenica, Poser pretpostavlja da je taj narod, uz povijesni biljeg koji je ostavio, Europom i svijetom proširio osjetljivost za obolijevanje od MS.<sup>26</sup>

### Multipla skleroza u Gorskom kotaru, Hrvatska

U takvome kontekstu valja tumačiti i pojavu MS u Gorskom kotaru, Hrvatska. Istraživanja E. Materljana i J. Sepčića dokazuju da je u tom području izrazito visoka izloženost obolijevanju od MS.<sup>27,28</sup> Unutar ograničenog, ali zemljopisno jasno određenoga područja, rasprostranjenost MS izrazito je prostorno nepravilna, bez obzira na to je li izražena incidencijom ili prevalencijom (tablica 1.). Ta je neujednačena rasprostranjenost postojana i u vremenu.<sup>28</sup>

U Gorskom kotaru je emigracija vrlo izražena. Goranin koji emigrira nosi u sebi rizik za obolijevanje od MS, uz uvjeda je emigrirao nakon adolescencije (tablica 2.).<sup>28</sup>

Tablica 1. Multipla skleroza u Gorskom kotaru, Hrvatska

Table 1. Multiple sclerosis in Gorski kotar, Croatia

	Općine/Communes			Gorski kotar
	Čabar	Delnice	Vrbovsko	
Prevalencija/Prevalence*				
1991.	189,1	142,4	26,2	122,4
1981.	129,0	123,7	8,1	98,8
1971.	99,4	98,8	35,8	85,1
Incidencija/Incidence**				
1948.–1991.	5,0	4,3	1,2	3,7

\* \*\* na 100.000 stanovnika/per 100.000 population

\* standardizirana na stanovništvo bivše Zajednice općine Rijeka/standardized for the population of the former Community of Communes of Rijeka

\*\* prosječna godišnja incidencija/mean annual incidence

Tablica 2. Procjena prevalencije u emigriranih Gorana

Table 2. Prevalence of multiple sclerosis in emigrated Gorans

		Napustili Gorski kotar Left Gorski kotar		
		Čabar+ Delnice	Vrbovsko	Gorski kotar
1961.–1990.	Stanovnici Population	6890	1064	7945
	MS bolesnici MS patients	10	0	10
Prevalencija/Prevalence*		145,1	0	125,7

\* na 100.00 stanovnika/per 100.000 population

Mozaična rasprostranjenost MS u Gorskom kotaru i zadržavanje visokog rizika obolijevanja nakon emigracije, uvjerljivi su dokazi u prilog ambijentalnome podrijetlu bolesti. Obilježja vanjskog čimbenika koji uzrokuje MS ostaju neprepoznatljiva. Zasigurno je to da taj neprepoznatljivi uzrok pogađa MS bolesnike u Gorskom kotaru između djetinjstva i adolescencije. Redoslijed rođenja, obiteljsko dobro stanje, preboljele zarazne bolesti u školskoj dobi, kontakt s nekom od životinja – domaćih ljubimaca, karakteristike psihičkog i biološkog života i ponašanja oboljelih Gorana, upućuju na moguće infektivno, vjerojatno virusno obilježje MS na tom području.<sup>29</sup> Među potencijalnim čimbenicima za izazivanje nastupa bolesti, početnoj epizodi i mahovima pogoršanja u Gorana oboljelih od MS često prethodi ozbiljna ozljeda glave, vrata i kralježnice.<sup>29</sup> Visoka incidencija obiteljskih oblika bolesti u Gorskom kotaru, određene etničke, fenotipske i genotipske posebnosti uvjetovane povijesnim zbivanjima, snažno pridonose hipotezi o genetskim čimbenicima koji utječu na sklonost obolijevanju od MS na tome području.<sup>29</sup>

Gorski kotar je u prošlosti bio područje velikih imigracijskih kretanja. Zapadnija su područja naseljena i stanovništvom germanskoga podrijetla (frankopanska kolonizacija), a istočni krajevi i Vlasima – pravoslavcima.<sup>30</sup> Moguće je da je s genetskoga gledišta i u tom slučaju migracija utjecala na različitu sklonost obolijevanju od MS. Mogući genetski utjecaj na sklonost obolijevanju od MS potvrđen je i činjenicom da su antigeni HLA A3, B7 i DR2, te fenotipske osobitosti – svjetlije oči i kosa – češći u Gorana oboljelih od MS, što je inače obilježje naroda sjeverne Europe.<sup>29,31</sup>

Istraživanja migracije dokazala su različitu izloženost obolijevanju od MS ovisno o etničkome podrijetlu. Etničko je podrijetlo povezano sa socijalnim i kulturnim okruženjem, što uključuje utjecaj okoline na uzročnost bolesti. Lauer postupkom multivarijatne analize uspoređuje 46 društveno-zemljopisnih varijabli sa zemljopisnom širinom te zaključuje



da je u uzročnosti MS moguć međudnos društveno-ekonomskih i geoklimatskih čimbenika.<sup>32</sup> U tome napose u bitni higijenski uvjeti, prehrana i klima, što je potvrđeno i istraživanjima MS u Gorskom kotaru.<sup>28,29,33</sup> Higijenski uvjeti i prehrana zasigurno su odraz socijalnog i kulturnog okruženja, što u etiopatogenezu MS iznova uključuje etničko podrijetlo, ali kao utjecaj okoline. Za obolijevanje od MS bitan je utjecaj okoline. Prije je potrebno međutim da do tog utjecaja poticajnog ili zaštitnog dođe u ranijoj životnoj dobi, svakako prije adolescencije, kritičnome razdoblju za obolijevanje od te bolesti. Potvrda su tomu i novija istraživanja o MS u razvojnoj dobi.<sup>34</sup> U tom je slučaju međutim bolest u mnogome uvjetovana genetskom sklonošću.<sup>35</sup>

## LITERATURA

- Poser CH. The epidemiology of multiple sclerosis: A general overview. *Ann Neurol* 1994;36(Suppl 2):S180-S93.
- Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 1993;6(4):382-427.
- Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: A critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993;20(1):17-29.
- Martyn C. Epidemiology. U: Matthews WB. ur. *McAlpine's multiple sclerosis*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1991:3-40.
- Rosati G. Epidemiologia della sclerosi multipla. U: Rosati G, Granieri E. ur. *Manuale di neuroepidemiologia clinica*. Roma: La Nuova Italia Scientifica; 1990:143-82.
- Wynn DR, Rodriguez M, O'Fallon WM, Kurland LT. Update on the epidemiology of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1989;64(7):808-17.
- Materljan E, Sepčić J, Šepić-Grahovac D, Materljan B, Antonelli L. Dijagnostički kriteriji multiple skleroze. *Liječ Vjesn* 1992;114(9-12):287-92.
- Dean G. How many people in the world have multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1994;13(1-2):1-7.
- Lauer K. Multiple sclerosis in the world: The new old map. U: Firnhaber W, Lauer K. ur. *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. An epidemiological update*. Alsbach: Leuchtturm-Verlag LTV Press; 1994:14-27.
- Compston A. Risk factors in multiple sclerosis: race or place? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(10):821-3.
- Davenport CB. Multiple sclerosis from the standpoint of geographic distribution and race. *Arch Neurol* 1922;8:51-8.
- Page WF, Kurtzke JF, Murphy FM, Norman JE jr. Epidemiology of multiple sclerosis in U. S. veterans: V. Ancestry and the risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1993;33(6):632-9.
- Alter M, Halpern L, Kurland LT, Bornstein B, Tikva P, Leibowitz U, Silberstein J. Multiple sclerosis in Israel. Prevalence among immigrants and native inhabitants. *Arch Neurol* 1962;7:253-63.
- Alter M, Leibowitz U, Speer J. Risk of multiple sclerosis related to age at immigration. *Arch Neurol* 1966;15:234-7.
- Kahan E, Zilber N, Abramson JH, Biton V, Leibowitz U, Abramsky O. Multiple sclerosis: genetic versus environmental aetiology: epidemiology in Israel updated. *J Neurol* 1994;241(5):341-6.
- Dean G, Kurtzke JF. On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. *BJM* 1971;3:725-9.
- Detels R, Visscher BR, Haile RW, Malmgren RM, Dudley JP, Coulson AH. Multiple sclerosis and age at migration. *Am J Epidemiol* 1978;108(5):386-93.
- Miller DH, Hammond SR, McLeod JG, Purdie G, Skegg DCG. Multiple sclerosis in Australia and New Zealand: are the determinants genetic or environmental? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(10):903-5.
- Elia M, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among the United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(10):906-11.
- Kuroiwa Y, Shibasaki H, Ikeda M. Prevalence of multiple sclerosis and its north-to-south gradient in Japan. *Neuroepidemiology* 1983;2(1-2):62-9.
- Alter M, Okihira M, Rowley W, Morris T. Multiple sclerosis among Orientals and Caucasians in Hawaii. *Neurology* 1971;21:122-30.
- Detels R, Visscher BR, Malmgren R, i sur. Evidence for lower susceptibility to multiple sclerosis among Japanese-Americans. *Am J Epidemiol* 1977;105:303-10.
- Bharucha NE, Bharucha EP, Wadia NH, Singhal BS, Bharucha AE, Bhise AV, Kurtzke JF, Schoenberg BS. Prevalence of multiple sclerosis in the Parsis of Bombay. *Neurology* 1988;38(5):727-9.
- Wadia NH, Bhatia K. Multiple sclerosis is prevalent in the Zoroastrians (Parsis) of India. *Ann Neurol* 1990;28(2):177-9.
- Al-Din ASN, Khogali M, Poser CM, Al-Nassar KE, Shakir R, Hussain J, Behbahani K, Chadha G. Epidemiology of multiple sclerosis in Arabs in Kuwait: A comparative study between Kuwaitis and Palestinian. *J Neurol Sci* 1990;100(1-2):137-41.
- Poser CM. The dissemination of multiple sclerosis: A Viking saga? A historical essay. *Ann Neurol* 1994;36(Suppl 2):S231-S243.
- Materljan E, Sepčić J. Multiple sclerosis in Croatia. U: Firnhaber W, Lauer K. ur. *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. An epidemiological update*. Alsbach: Leuchtturm-Verlag LTV Press; 1994:295-300.
- Materljan E. Gorski kotar, Hrvatska, područje visokog rizika za multiplu sklerozu. Rijeka, Hrvatska: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 1994. str. 235. Doktorska disertacija.
- Materljan E, Sepčić J, Materljan B, Peršić L. Neke osobitosti multiple skleroze u Gorskom kotaru - Hrvatska. Epidemiološko-analičko istraživanje. U: Peršić L, Materljan E. ur. *Zbornik Dani primarne zdravstvene zaštite 1994*. Labin: Dom zdravlja Labin, 1994:185-94.
- Burić A. Povijesna antroponimija Gorskog kotara u Hrvatskoj. Rijeka: Tipograf; 1979.
- Šrenja-Linić I. Antigeni HLA sustava i multipla skleroza u Gorskom kotaru, Hrvatska. Rijeka, Hrvatska: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 1994. str. 116. Magistarski rad.
- Lauer K. The risk of multiple sclerosis in the USA in relation to socio-geographic features; A factor-analytic study. *J Clin Epidemiol* 1994;47(1):43-8.
- Šepčić J, Mesaroš E, Materljan E, Šepić-Grahovac D. Nutritional factors and multiple sclerosis in Gorski kotar, Croatia. *Neuroepidemiology* 1993;12(4):234-40.
- Dunnette T, Murray Tj, Pleines J, Ebers GC, Sadovnick D, Weldon P, Warren S, Paty DW, Upton A, Hader W, Nelson R, Auty A, Neufeld B, Meltzer C. Multiple sclerosis in childhood: Clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987;111(3):359-63.
- Warren S, Cockerill R, Warren KG. Risk factors by onset age in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1991;10(1):9-17.